

离子通道的非均匀分布对环链神经元网络电活动的影响*

吴信谊 马军[†] 谢振博

(兰州理工大学物理系, 兰州 730050)

(2013年7月15日收到; 2013年9月12日收到修改稿)

在电位耦合条件下, 利用 Morris-Lecar 神经元模型构造环链神经元网络, 研究了离子通道分布不均匀情形下神经网络群体电活动的演化和转变问题. 在数值研究中通过改变局部区域的离子通道电导值模拟离子通道的非均匀分布, 并对其可能的机制进行了分析. 还研究了网络中局部区域的钙离子电导的差异性和钾离子电导的差异性如何逐渐激发周边神经元, 以及诱发的行波如何依赖于神经元之间的耦合强度. 研究发现, 增大钙离子电导到一定程度或减小钾离子电导到一定程度可以诱发周围神经元产生兴奋并产生稳定的行波; 相反, 减小钙离子电导或增大钾离子电导则会减缓或阻断行波的传递. 在同时改变钙离子电导和钾离子电导的情况下, 行波的诱发和传播完全依赖于钙离子电导的增量和钾离子电导的减量.

关键词: Morris-Lecar 神经元, 离子通道的非均匀分布, 环链网络

PACS: 05.45.-a, 87.19.lq, 87.19.lp, 87.19.lj

DOI: 10.7498/aps.62.240507

1 引言

近年来, 在计算神经科学领域, 部分从事非线性科学研究的学者开始采用非线性科学理论方法和神经元微电路等研究神经元或网络放电行为^[1-7]. 刘勇等^[8]对分数阶的 FitzHugh-Nagumo 神经元模型进行了研究, 得出了与整数阶神经元模型研究不同的结果. Ma 等^[9]基于 0.13 μm 标准的互补型金属氧化物半导体工艺, 用 43 个晶体管对 Hodgkin-Huxley 神经元模型进行电路的实现, 且神经元电路的总功耗只有 43 nW. 人们对 Hindmarsh-Rose 神经元模型同样进行了大量研究^[10-12], 文献^[12]研究了在外界刺激电流作用下, 随机的长程关联对耦合的 Hindmarsh-Rose 神经元放电模式转变的影响, 同时还讨论了神经系统的尺度和神经元之间的耦合强度以及不同外界刺激条件下放电模式的强度与临界特性之间的关系. 文献^[13]通过采用约瑟夫森结谐振电路来模拟 Hindmarsh-Rose 神

经元的放电行为, 为构建大规模超导电路模拟大量神经元的群体放电行为提供了重要信息. 2004 年, Izhikevich^[14]以单个神经元为研究对象, 从神经元丰富的放电行为总结出神经元常见的 20 种放电方式, 并对多种不同神经元模型产生的放电行为进行了对比. 通过构建神经网络模拟神经系统的动力学行为的方法也受到人们的广泛关注^[15-22]. Marichal 等^[23]基于 Hopfield 神经网络对 Hopf 分岔进行了研究. 文献^[24, 25]对不同神经网络中的空间相干共振进行了研究. 胡柏林等^[26]利用四变量的 Hodgkin-Huxley 神经元模型构建规则网络, 对分布式电流刺激诱导靶波问题进行了研究, 探索分布式电流的生物机理以及诱发的靶波产生的物理机理和生物意义. 赵龙等^[27]利用包含离子通道效应的 Hodgkin-Huxley 神经元构造规则网络, 研究了行波阻断形成螺旋波的过程, 分析了螺旋波产生条件和耦合强度对螺旋波的影响. 梁晓冰等^[28]研究了阈下信号在含噪声的 Hodgkin-Huxley 神经元单向耦合系统中的传输特性, 研究表明噪声

* 国家自然科学基金(批准号: 11265008)资助的课题.

[†] 通讯作者. E-mail: hyperchaos@163.com

和耦合在神经系统传输弱信号过程中起重要作用. Wang 等^[29]研究了在外界周期信号刺激以及包含确定或随机峰峰放电间隔的突触脉冲刺激下三类 Morris-Lecar (ML) 神经元的响应问题, 并利用统计方法分析了放电迁移问题.

基于平均场理论, 通过分析单个神经元的分岔动力学行为可以认知神经系统电活动的部分特性. 神经元工作时常常会受到各种外界因素的影响, 从而可能导致神经系统中的功能出现异常, 研究较多也较为常见的外界干扰为噪声对神经系统的影响^[30-34]. 实际的神经系统包含诸多的神经元, 利用复杂网络方法构建不同拓扑结构的神经网络, 研究在各类分岔参数、刺激电流和噪声下神经元群体电活动的演化和转移特性, 更能确切地分析和认知神经系统电活动的机理. ML^[35] 神经元是一类简化的包含了离子通道效应的神经元模型, 在不同的参数区域类下其兴奋和放电特性有显著差异. 一类对外界刺激强度比较敏感, 放电触发频率可以很低且放电频率范围比较宽, 将其称之为 I 型兴奋性, 与 ML 神经元模型的不变圆上的鞍-结分岔相对应; 另一类对外界刺激的强度不敏感, 放电频率在一定范围内, 将其称之为 II 型兴奋性, 对应于 ML 模型的亚临界的霍普分岔. 文献^[36]研究了 ML 神经网络在 I 型兴奋性下噪声诱发的相干共振和螺旋波诱发问题. 文献^[37]研究了神经元膜片温度参数对神经网络中螺旋波演化的影响, 进一步分析可知暂时性发烧昏迷的可能机制在于神经系统中某些功能区螺旋波传播电信号的中断. 文献^[38, 39]利用 ML 神经元在二维空间构造规则网络, 分析了规则和随机离子通道中毒以及人工缺陷阻挡行波在神经网络内诱发螺旋波问题, 讨论了神经网络螺旋波产生的可能机制. 薛明等^[40]将针刺作为对穴位的机械作用, 其可等效为外界对神经系统的刺激, 利用广义线性模型模拟针刺神经编码并正确解码针刺信息, 为针刺研究提供了新的视角. 面对如此多且又复杂的外界刺激干扰, 如何避免其负面作用并充分利用某些物理刺激来治疗一些神经性疾病具有重要的科学价值.

2 模型和方法

在实际环境中工作的神经系统经常会受到外界的刺激和干扰, 例如噪声的干扰、刺激电流的改变、外界的刺激导致离子电导的改变等. 这些不

同的外界干扰通常会对神经系统的正常电活动产生影响, 但有时也可以利用这些外界的刺激和干扰来改变神经系统部分区域的介质特性, 如局部兴奋性、离子通道分布密度等. 本文以 ML 神经元构成的环链模型为研究对象, 通过改变神经网络局部或者部分神经元膜片上钙离子和钾离子的电导值模拟外界输入刺激对神经网络群体放电行为的唤醒作用.

二维变量的 ML 神经网络动力学方程^[36]为

$$C \frac{dV_i}{dt} = g_K W_i (V_K - V_i) + g_{Ca} M_\infty(V_i) (V_{Ca} - V_i) + g_L (V_L - V_i) + I_i + D(V_{i-1} + V_{i+1} - 2V_i),$$

$$\frac{dW_i}{dt} = \lambda_N(V_i) [W_\infty - W_i], \quad (1)$$

$$M_\infty(V_i) = \left[1 + \tanh\left(\frac{V_i - V_1}{V_2}\right) \right] / 2, \quad (2a)$$

$$W_\infty(V_i) = \left[1 + \tanh\left(\frac{V_i - V_3}{V_4}\right) \right] / 2, \quad (2b)$$

$$\lambda_N(V_i) = \bar{\lambda}_N \cosh\left(\frac{V_i - V_3}{2V_4}\right), \quad (2c)$$

其中, t 表示时间, V_i , W_i 和 I_i 分别表示在位置 i 的神经元膜片电位 (mV)、钾离子通道开放概率和外部注入电流 ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$), C 表示膜片电容 ($\mu\text{F}/\text{cm}^2$), D 表示神经元之间的电位耦合强度, 钾离子、钙离子和漏电流的电导分别用 g_K , g_{Ca} 和 g_L 表示, 钾离子、钙离子和漏电流的电导的反转电位分别由 V_K , V_{Ca} 和 V_L 表示. M_∞ 和 W_∞ 分别代表钙离子通道和钾离子通道打开概率的稳定值. N 代表网络中神经元总数, λ_N , V_1 , V_2 , V_3 , V_4 为系统参数. 定义 $P(n) = n/N$ 表示被激发神经元在整个环链网络中所占的比率, 其中 n 代表网络中被激发的神经元个数. 将 1000 个神经元均匀地放置在首尾相连的一维网络结点上, 神经元之间只考虑最近电位耦合作用. 经过 5 ms 暂态过程后, 通过改变局部区域的神经元内离子电导值的方法模拟环链神经网络离子通道的分布差异性或者外界对局部网络的刺激效应. 如针灸疗法中针扎入人体穴位中施加外界刺激的区域很小, 因此在实验中选取网络中的一小部分神经元进行局部刺激, 以便唤醒局部神经元, 利用神经元之间的耦合作用诱发行波, 进一步对网络中的其他神经元进行唤醒, 实现信号正常传递的功能.

3 数值模拟及讨论

数值模拟采用 0.01 ms 作为积分步长, 利用欧

拉向前差分方法进行积分运算, 环链网络边界条件为周期边界条件. 网络中所有结点上的神经元初始值为 $V = 1.0$ mV, $W = 0.1$. 由于 I 型神经兴奋性对外界刺激较为敏感, 放电起始频率低且放电频率范围较宽, 可以较为明显地观察到数值模拟结果并且更容易地对实验方法的可行性进行验证. 因此, 首先对 I 型神经兴奋性进行模拟和讨论, 之后再对 II

型神经兴奋性进行研究. 对 I 型兴奋性模拟时各参数的取值如下: $C = 5 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, $g_K = 8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, $g_{Ca} = 4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, $g_L = 2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, $V_K = -80$ mV, $V_{Ca} = 120$ mV, $V_L = -60$ mV, $\lambda_N = 1/15$, $V_1 = -1.2$ mV, $V_2 = 18$ mV, $V_3 = 12$ mV, $V_4 = 17.4$ mV, $I_i = 30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. 首先模拟单个 ML 神经元的放电情况, 数值计算结果如图 1 所示.

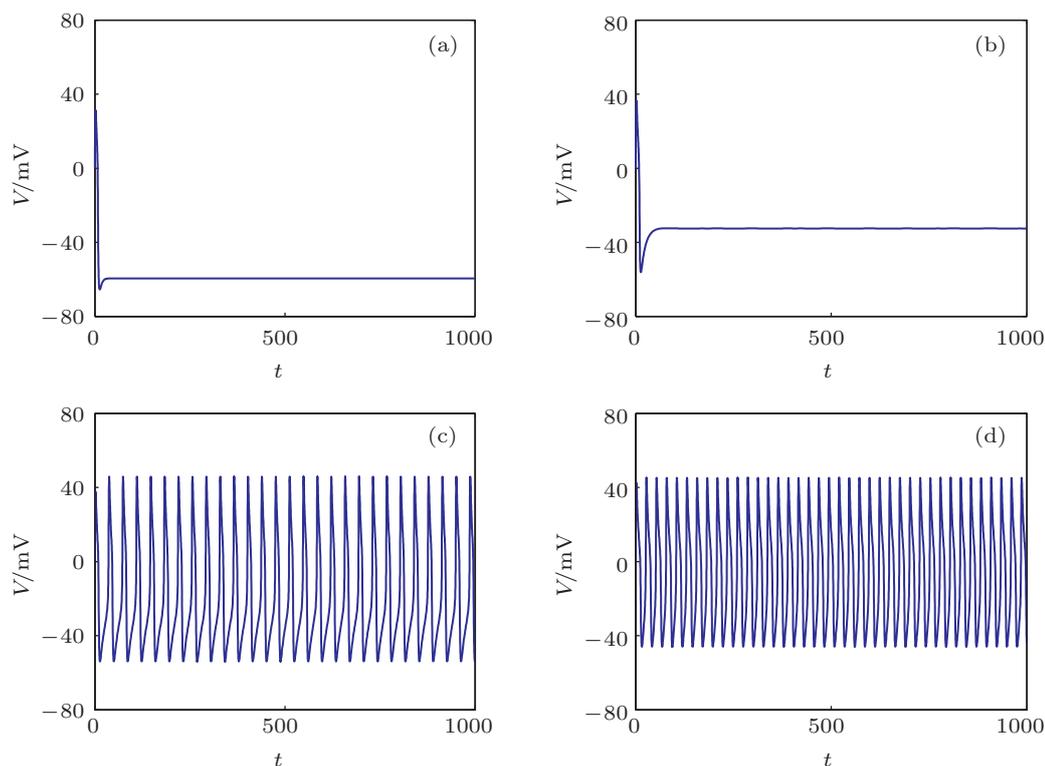


图 1 在不同的外加刺激电流条件下单个 ML 神经元的放电情况 (a) $I = 0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (b) $I = 39 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (c) $I = 50 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (d) $I = 90 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

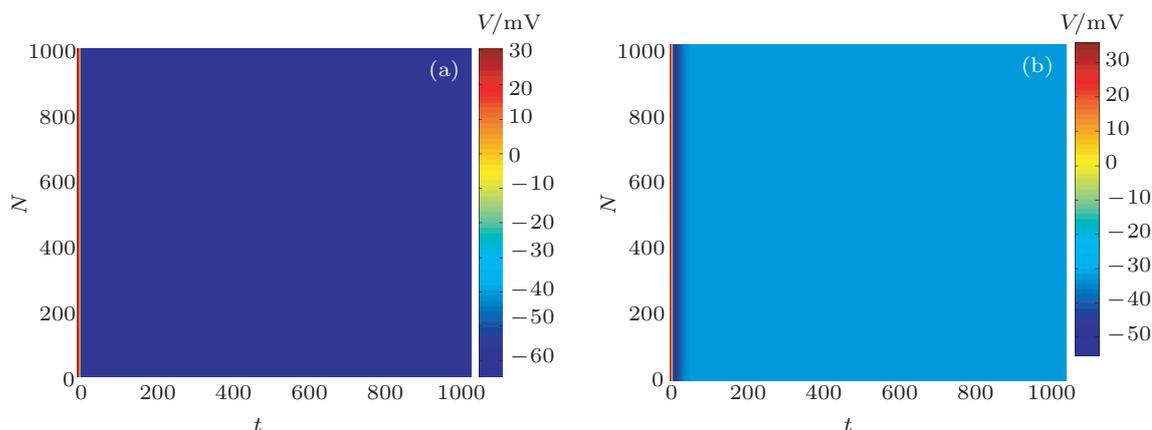


图 2 在环链神经元模型中, 无外界刺激或外界刺激较弱时神经网络电位变化情况 (a) $I = 0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$; (b) $I = 39 \mu\text{A}/\text{cm}^2$

从图 1 可以看出, 对于单个 ML 神经元, 当外加刺激电流 I 超过一定阈值时, 神经元便开始振荡. 然后模拟了 1000 个神经元环链的放电情况, 结

果如图 2 所示, 其中, 耦合强度 $D = 1$, 模拟时间为 1000 时间单位. 由图 2 可知, 当神经网络中电导均匀分布时, 只对网络神经元施加均匀的电流刺激,

即使每个神经元上的刺激电流 I 达到 $39 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 该环链网络上的任意神经元均处于静息态. 其机制如下: 虽然单个神经元在比较大的刺激电流 (阈值之上) 下可以激发, 但网络中每个神经元都受到邻近神经元的耦合调制, 这种邻近耦合在一定程度上对每个神经元有一定的抑制作用, 促使所有神经元趋向同步. 因此, 本文进一步研究了网络中离子通道电导分布不均匀情形下行波诱发问题, 结果如图 3 所示. 这里改变了位置处于 480 到 520 的神

经元的钙离子电导值, 其余位置的钙离子电导值为 $4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 耦合强度 $D = 1$, 模拟时间为 1000 时间单位.

从图 3 可以看出, 在环链神经网络中各个神经元都处在静息态, 对网络中位置在 480 到 520 的神经元施加外部刺激并减小钙离子的电导值, 甚至当 $g_{\text{Ca}} = 0.4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时, 神经元环链依然处于静息状态, 没有更多神经元被唤醒, 即对网络中位置在 480 到 520 的神经元电位产生了抑制, 刺激点的神经

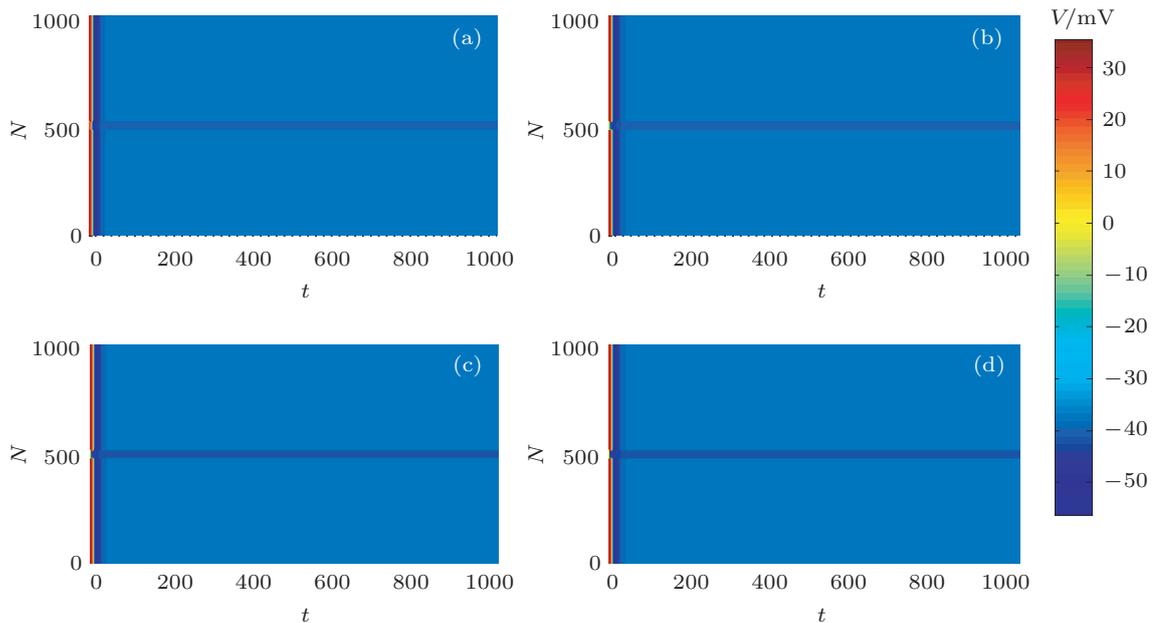


图 3 在环链神经网络中, 当位置处于 480 到 520 的神经元的钙离子电导值减小时神经网络电位演化 (外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) (a) $g_{\text{Ca}} = 2.8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (b) $g_{\text{Ca}} = 2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (c) $g_{\text{Ca}} = 1.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (d) $g_{\text{Ca}} = 0.4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$

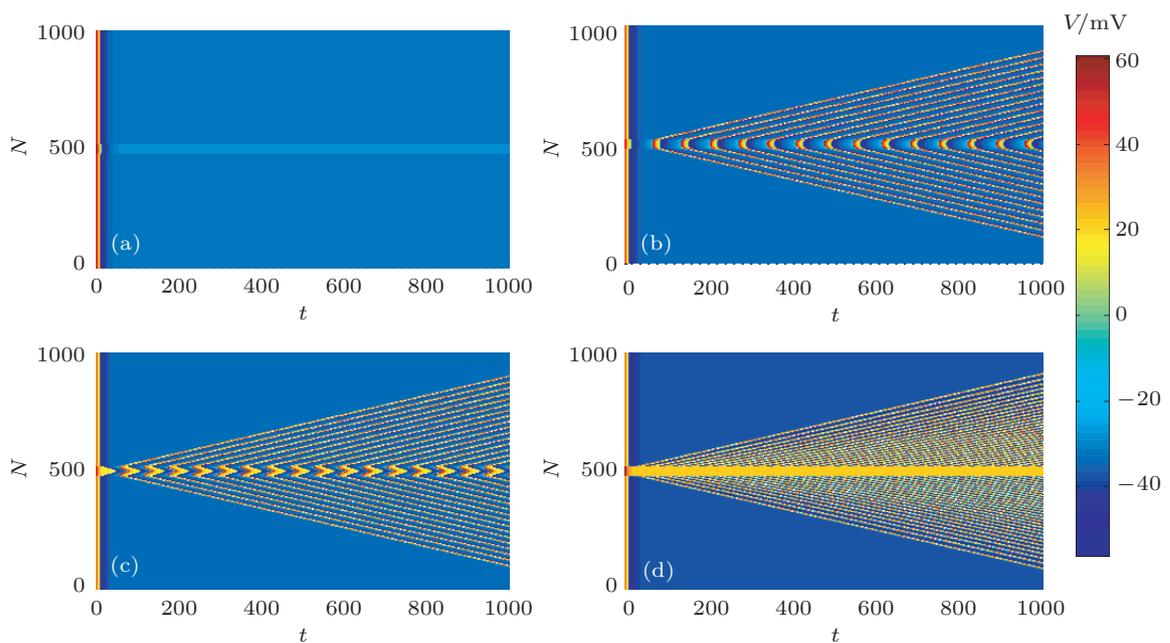


图 4 在环链神经网络中, 当位置处于 480 到 520 的神经元的钙离子电导值增大时神经网络电位演化 (外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) (a) $g_{\text{Ca}} = 4.8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (b) $g_{\text{Ca}} = 5.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (c) $g_{\text{Ca}} = 6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (d) $g_{\text{Ca}} = 8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$

神经元电位进一步降低且不能诱发行波, 导致网络中行波传递中断. 为了更好地了解钙离子电导值的变化对环链群体放电行为的影响, 进一步研究了位置处于 480 到 520 的神经元的钙离子电导值增大时的情形, 结果如图 4 所示. 此时, 其余位置的钙离子电导为 $4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 耦合强度 $D = 1$, 模拟时间为 1000 时间单位.

从图 4 可以看出, 当适度增加局部区域的钙离子电导值到某个临界值时, 在环链神经网络中诱

发了行波, 更多的神经元逐次被唤醒, 此时位置在 480 到 520 的神经元电位处于高度兴奋态. 对比图 4(b)—(d) 可以看出, 当增大钙离子电导值到一定程度能使神经元唤醒并且使各个神经元的放电速度明显加快, 但从中心向边界的扩散速度没有得到提高. 其原因是行波传递取决于神经元之间的耦合强度. 因此, 本文研究了耦合强度取不同值时行波传播和扩散问题, 结果如图 5 所示.

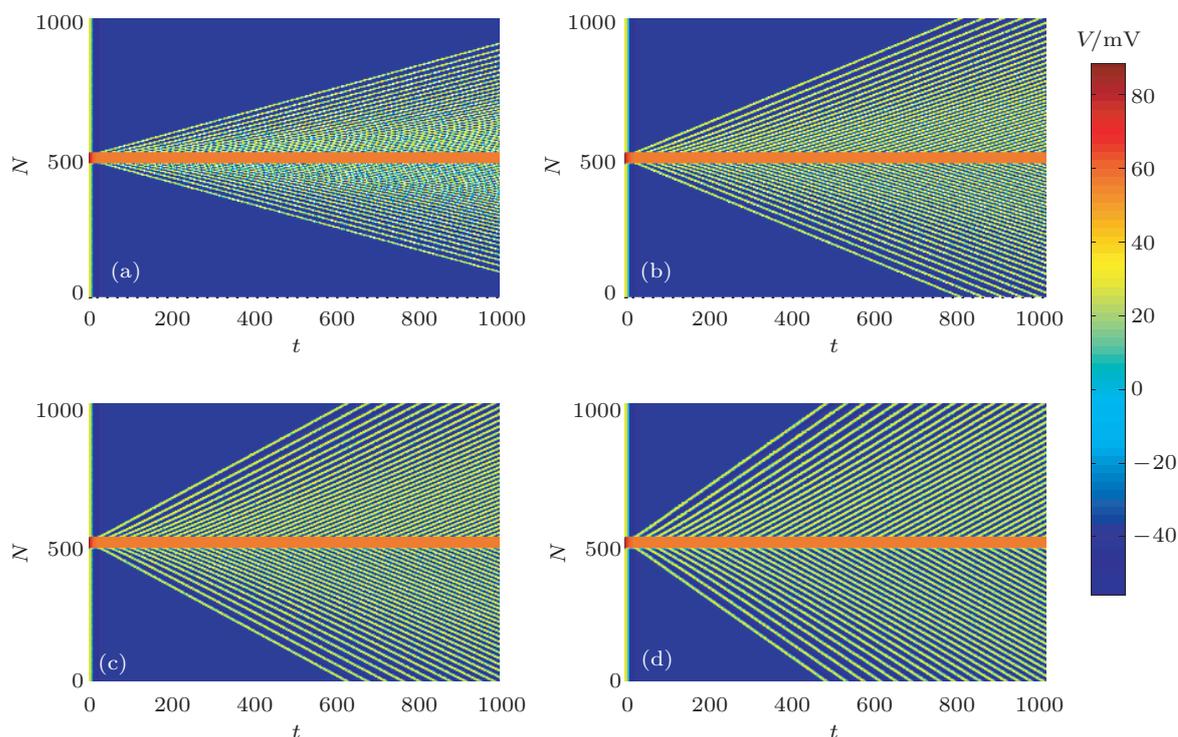


图 5 在环链神经网络中, 位置处于 480 到 520 的神经元的钙离子电导值取为 $20 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 其余位置钙离子电导取为 $4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 当耦合强度不同时神经网络中的电位演化 (采用外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) (a) $D = 1$; (b) $D = 2$; (c) $D = 3$; (d) $D = 5$

由图 5 可知, 比较大的耦合强度可以确保诱发的行波以更大的速度传播, 可用比较短的时间激发唤醒更多的神经元, 特别在耦合强度 $D = 5$ 时, 仅用 500 个时间单位所有的神经元都被激发. 显然增强钙离子电导能够达到唤醒神经元的目的, 而在实际神经元中钾离子对膜电位也有重要作用. 因此, 进一步研究网络局部区域的钾离子电导变化对环链网络神经网络群体电活动诱发问题的影响具有实际意义, 相应的结果如图 6 所示. 这里改变了位置处于 480 到 520 的神经元的钾离子电导值, 其余位置的钾离子电导为 $8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 耦合强度 $D = 1$, 模拟时间为 1000 时间单位.

从图 6 可以看出, 当钾离子电导减小到一定程

度时, 环链神经元中可以诱发行波, 更多的神经元被唤醒或被激发并产生持续放电, 此时位置在 480 到 520 的神经元电位处于高度兴奋态. 钾离子电导降低越多, 行波越容易被激发, 但当钾离子电导值接近 $8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时, 位置在 480 到 520 的神经元电位明显减弱, 使得与其他神经元的电位差极小, 以至于环链网络中不能诱发行波. 该现象与增大钙离子电导时神经元环链的放电情况相似. 为了更好地了解钾离子电导值的变化对环链群体放电行为的影响, 这里进一步研究了在相同位置处增大钾离子电导值时神经元的激发问题, 结果如图 7 所示, 此时, 其余位置的钾离子电导为 $8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 耦合强度 $D = 1$, 模拟时间为 1000 时间单位.

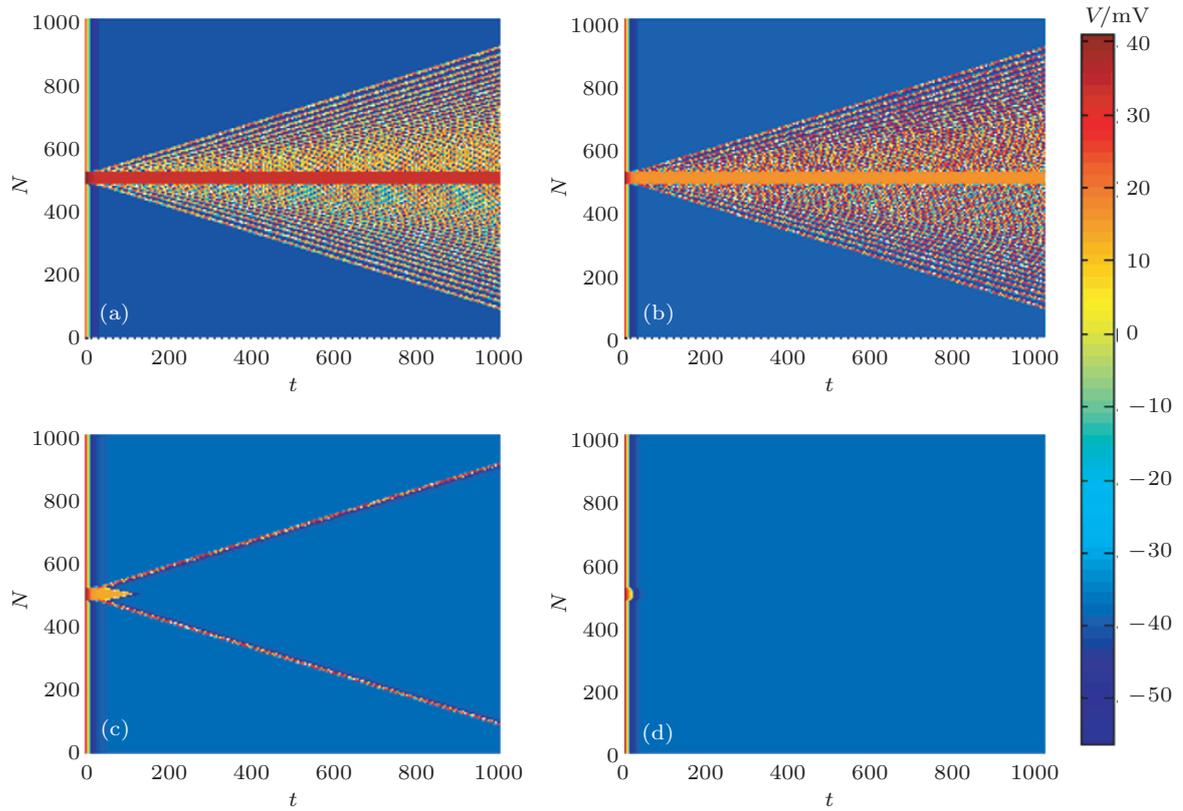


图6 在环链神经网络中,当位置处于480到520的神经元的钾离子电导值减小时神经网络电位演化(外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) (a) $g_K = 0.8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (b) $g_K = 3.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (c) $g_K = 4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (d) $g_K = 5.6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$

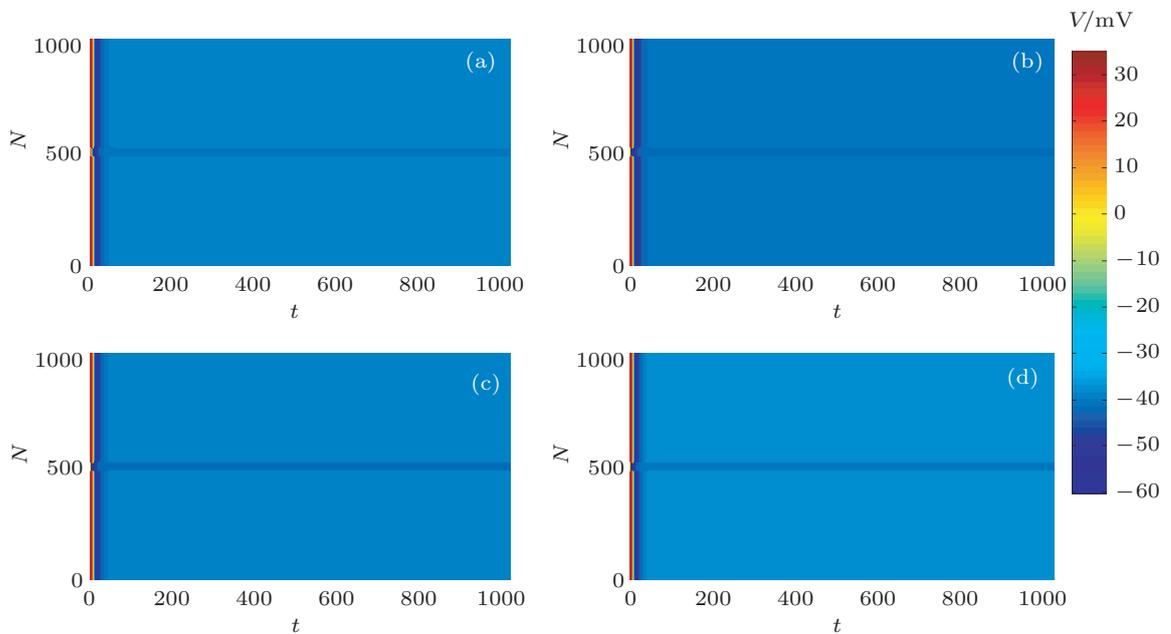


图7 在环链神经网络中,当增大位置处于480到520的神经元的钾离子电导值时神经网络电位演化(外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) (a) $g_K = 16 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (b) $g_K = 24 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (c) $g_K = 32 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (d) $g_K = 40 \mu\text{S}/\text{cm}^2$

由图7可知,当增大位置处于480到520的神经元的钾离子电导值时,该位置的神经元膜电位被抑制,导致其无法激发周围的神经元,因此无法诱

发行波.从动力学角度看,电导和耦合强度都影响行波诱发,本文进一步测试了耦合强度选取其他值时增大钾离子电导后的行波诱发问题,结果如图8

所示.

从图 8 可以看出, 通过增加耦合强度, 即使局部区域的钾离子电导比较大也可以在环链网络中诱发行波并向外传递; 随着耦合强度的增加, 神经元从中心扩散到边界的速度也随之增加, 特别在耦合强度 $D = 1.5$ 时, 所有神经元都被激发. 对比图 7 和图 8 可以发现, 降低局部区域的钾离子电导更容易在环链网络中激发更多的神经元, 进一步可诱发

出稳定的行波. 从 (1) 式可以看到, 钾离子电导越大对膜片电位的负反馈作用越大, 导致局部区域的神经元膜片电位低于邻近神经元膜片电位, 而减小钾离子电导导致局部位置电位高于邻近神经元膜片电位, 从而诱发行波向外扩散. 从微观机制看, 钾流和钙流方向是相反的, 因此改变钾离子电导和钙离子电导会产生相反的结果.

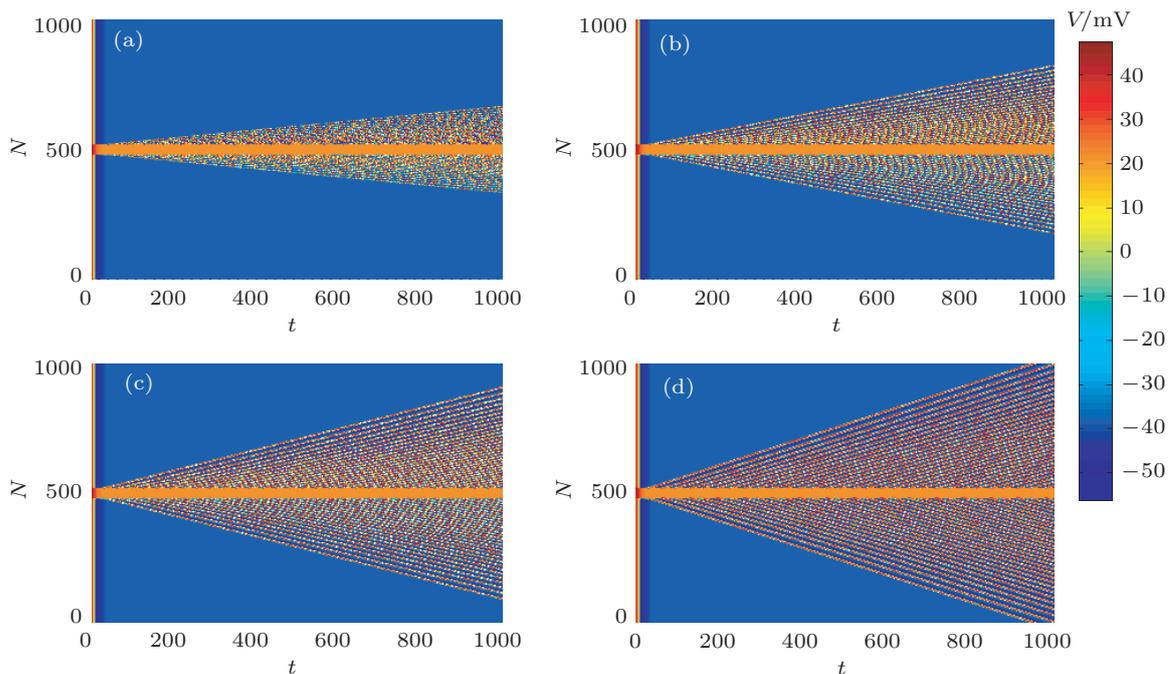


图 8 在环链神经网络中, 位置处于 480 到 520 的神经元的钾离子电导值取为 $3.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 当耦合强度不同时神经网络中的电位演化 (外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) (a) $D = 0.3$; (b) $D = 0.7$; (c) $D = 1$; (d) $D = 1.5$

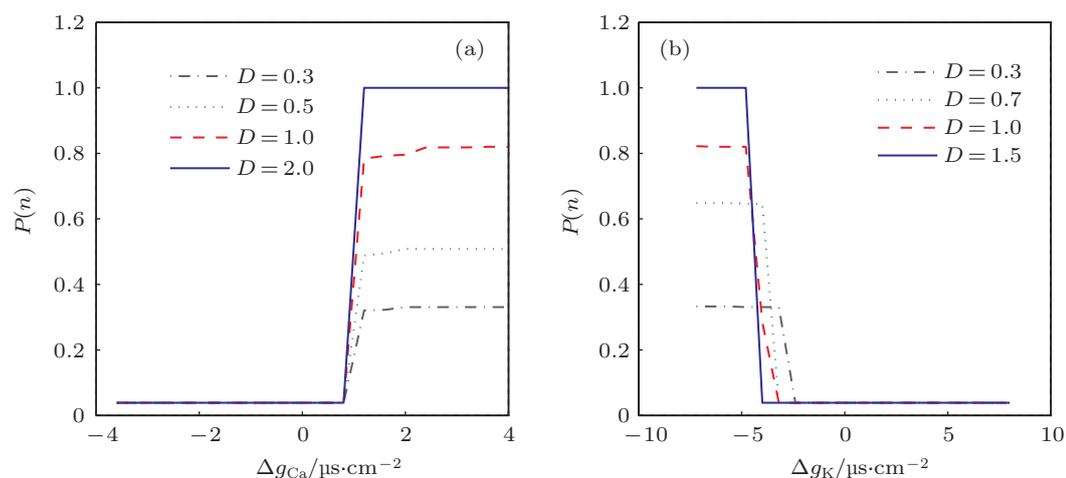


图 9 在环链神经网络中, 激发率 $P(n)$ 随钙离子电导和钾离子电导的变化 (a) $P(n)$ 随钙离子电导的变化; (b) $P(n)$ 随钾离子电导的变化

为了更好地统计离子通道对神经元群体放电的影响, 引入了激发率 $P(n)$ 表示在 1000 时间单位下, 被激发的神经元占总神经元的比率. 先改变钙

离子或钾离子的电导, 再统计在环链模型中的激发率 $P(n)$, 结果如图 9 所示. 由图 9(a) 可知, 只要 Δg_{Ca} 增加到一定程度, 神经元就能被激发, 并且随着耦

合强度的增加, 神经元从中心扩散到边界的速度加快, 故激发率也随之增加; 当耦合强度 $D = 1$ 时, 激发率增长到 85% 左右; 当耦合强度 $D = 2$ 时, 激发率达到 100%. 这与图 4 和图 5 的结果类似. 从图 9(b) 可以看出, 只要 Δg_K 减小到一定程度, 神经元就能被激发, 并且随着耦合强度的增加, 神经元从中心扩散到边界的速度加快, 故激发率也随之增加; 当耦合强度 $D = 1$ 时, 激发率增长到 80% 左右; 当耦合强度 $D = 1.5$ 时, 激发率达到 100%. 这与图 6 和图 8 的结果类似.

可以利用方程 (1) 简单解释上述现象, 当改变离子电导值时, 电导值与膜电位的乘积在系统中的

变化量可以看作是外部刺激电流的一个变化. 当增大 g_{Ca} 时, 其等效于增加外部刺激电流值, 当减小 g_K 时, 由于钾离子反转电位为负值, 因此二者乘积也将等效为增加外部刺激电流值, 使得系统从静息态通过不变圆的鞍结分岔点进入电位振荡区, 从而对网络中处于稳定态的神经元放电行为实现唤醒, 如图 4 和图 6 所示. 因此, 当增大 g_{Ca} 或减小 g_K 时系统均可等效为外界刺激电流增大. 另一方面, 利用零渐近线和相图 [29] 也可以对神经元电导改变诱发活动行为进行分析, 结果如图 10 和图 11 所示, 其分别与图 4 和图 6 相对应.

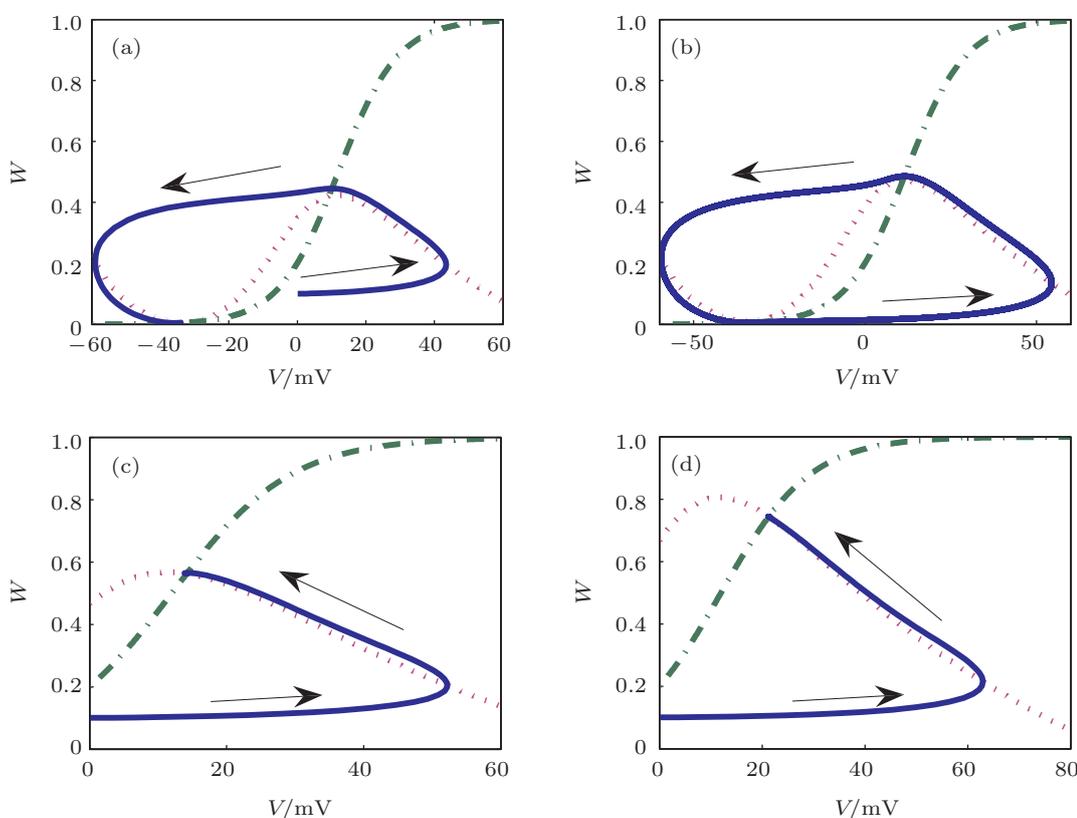


图 10 在不同钙离子电导下单个神经元的零渐近线和相图, 实线为相图, 点线和点画线分别为通道变量和膜电位变量的零渐近线 (a) $g_{Ca} = 4.8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (b) $g_{Ca} = 5.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (c) $g_{Ca} = 6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (d) $g_{Ca} = 8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$

由图 10 可知, 当某个神经元钙离子电导增大时 (如增大处于 480 到 520 的神经元的钙离子电导值), 处于该区域的神经元会由静息态转为周期态接着又转回静息态, 但后者的静息态平衡电位要远远高于钙离子电导值较低时的平衡电位, 由此产生的电位差便能激发周围的神经元, 使其产生振荡, 而更多的数值计算结果表明当 $4.8 \mu\text{S}/\text{cm}^2 < g_{Ca} < 5.4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时, 由于钙离子电导值的改变使位置处于 480 到 520 的神经元处于振荡状态, 这种振荡状态通过神经元之间的耦合传到整

个神经网络. 因此, 只要位置处于 480 到 520 的神经元钙离子电导值大于 $4.8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时, 该区域的神经元便能激发周围的神经元, 使其产生振荡.

从图 11 可以看出, 当网络内某个神经元的钾离子电导减小时 (如减小位置处于 480 到 520 的神经元的钾离子电导值), 处于该区域的神经元的平衡电位在 $g_K = 5.6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 附近产生阶跃性改变, 更多的数值结果表明当 $g_K = 5.5 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时, 神经元的零渐近线很快从图 11(d) 变为图 11(c), 即当 g_K 由 $5.6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 减小到 $5.5 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时, 平衡电位会发

生阶跃性变化 (如由 -45 mV 增大到 13 mV). 但由图 6 可知, 在 $4.0 \mu\text{S}/\text{cm}^2 < g_K < 5.6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时, 处于 480 到 520 的神经元并不能完全激发周围的神经元, 其原因可能为在 $g_K = 4.0 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时的膜电位还无法激发周围的神经元, 一旦膜电位足够大, 周

围的神经元便能被激发并产生振荡. 产生此差异的机制在于: 分岔图 11 是针对单个神经元序列的分析, 而图 6 是针对整个神经网络, 在网络耦合条件下, 单个神经元的动力学行为 (如分岔特性) 会发生一定程度的改变.

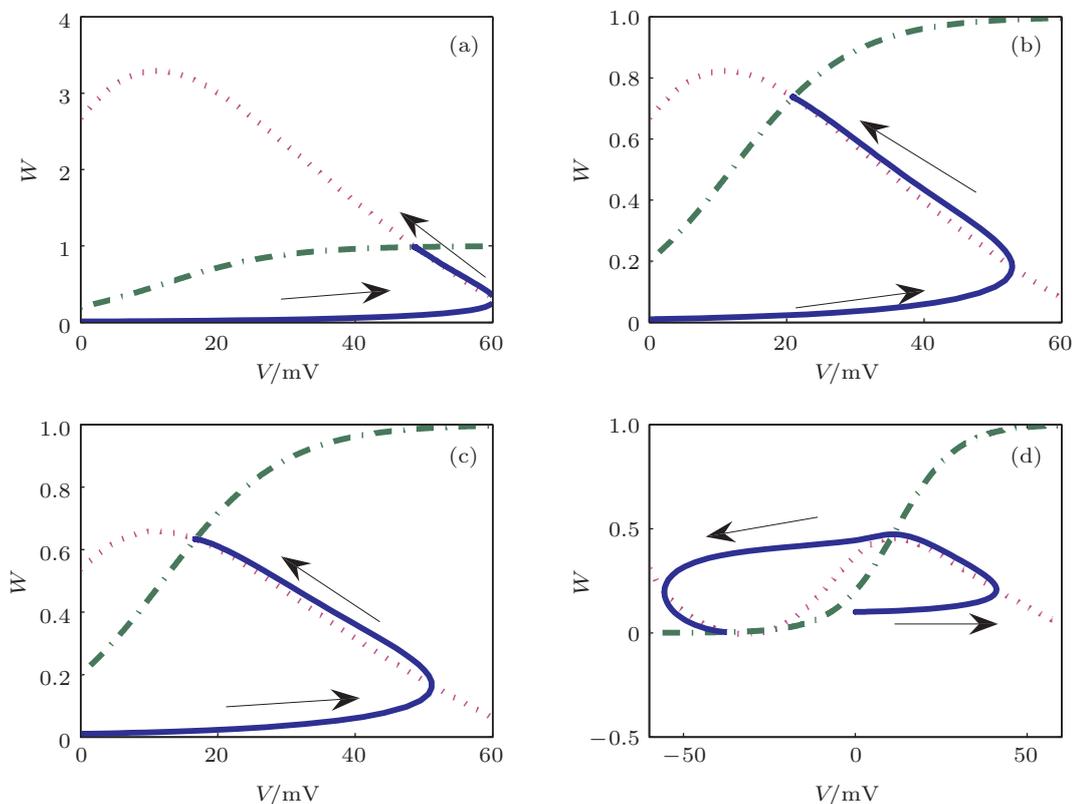


图 11 在不同的钾离子电导下单个神经元的零渐近线和相图, 实线为相图, 点线和点画线分别为通道变量和膜电位变量的零渐近线 (a) $g_K = 0.8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (b) $g_K = 3.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (c) $g_K = 4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (d) $g_K = 5.6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$

上述只讨论了一种离子电导发生改变的情况, 但在实际应用中无法保证外部刺激只改变系统中某一个离子的电导值, 还可能发生两种离子的电导同时改变的情况. 因此, 需要分析两种离子的电导值同时发生改变的情形, 观察环链网络中神经元电位动作、唤醒以及行波的传递情况, 数值模拟结果

如图 12 所示, 其中, 取位置处于 300 到 320 的神经元钙离子电导值为 $6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 其余位置处钙离子电导为 $4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; 取位置处于 700 到 720 的神经元的钾离子电导值为 $2.4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 其余位置处钾离子电导为 $8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$.

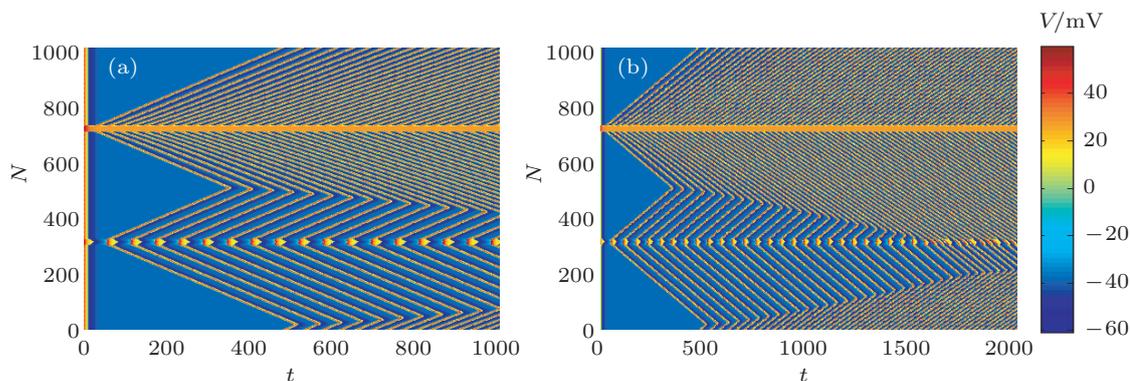


图 12 在神经元环链网络中, 采用外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 耦合强度 $D = 2$, 当钙离子和钾离子的电导值同时发生改变时神经网络的电位演化 (a) 模拟时间为 1000 时间单位; (b) 模拟时间为 2000 时间单位

从图 12 可以看出,同时增加局部区域的钙离子电导和降低局部区域的钾离子电导可诱发两列行波,这两列行波在环链网络中存在竞争.从图 4 和图 6 的结果可知,局部区域的钙离子电导增加和局部区域的钾离子电导降低都可以激发周围的神经元.由图 12 可知,在上述的取值条件下,钾离子电导值的改变所带来的刺激强度明显要大于钙离子电导值改变所带来的刺激强度,并且起初一些由钙离子电导增加所激发而产生的振荡频率较低的神经元历经一段时间后会由钾离子电导减少诱发的行波所抑制.这里我们考虑的是两种离子电导改变都激发行波的情形,实际上可能存在一种电导改变可激发神经元而诱发行波,而另一种电导的改变不激发行波的情形,即钾离子电导和钙离子电导沿不同方向改变时神经元能否激发的问题,模拟结果

如图 13 和 14 所示.

从图 13 可以看出,此钙离子电导取值条件无法激发周围的神经元使其放电,而钾离子电导的取值可以激发周围的神经元,并且当钙离子电导值较为接近 $4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时,位于 300 到 350 的神经元无法阻断行波的传递.由图 13 (a) 可知,位于 300 到 350 的神经元可以在一定程度上减慢神经元从中心向边界依次被唤醒的速度;而图 13 (b) 表明位于 300 到 320 的神经元的钙离子电导过于偏小时,由钾离子电导局部增加而诱发的行波会由于另一区域钙离子电导过于偏小而被阻断.实际上此时在钙离子电导降低区域形成了一个异质区域(电导差异),该异质区域对局部钾离子电导降低而诱发的行波有一定阻挡作用.

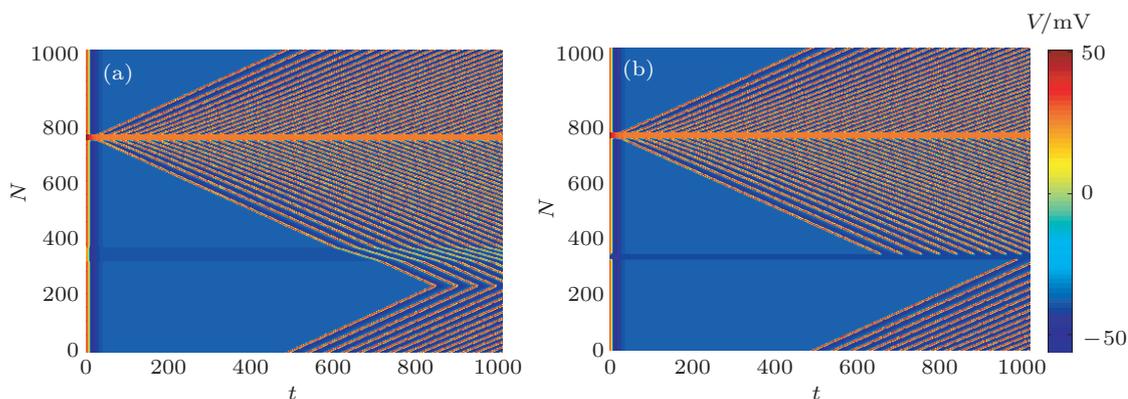


图 13 在环链神经元模型中,采用外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$,耦合强度 $D = 2$,模拟时间为 1000 时间单位,当钾离子电导和钙离子电导沿不同方向改变时神经网络中的电位演化 (a) 取位置处于 300 到 350 的神经元的钙离子电导值为 $3.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$,取位置处于 700 到 720 的神经元的钾离子电导值为 $2.4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$,其余位置处钙离子电导和钾离子电导分别为 4 和 $8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (b) 取位置处于 300 到 320 的神经元的钙离子电导值为 $1.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$,取位置处于 700 到 720 的神经元的钾离子电导值为 $2.4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$,其余位置处钙离子电导和钾离子电导分别为 4 和 $8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$

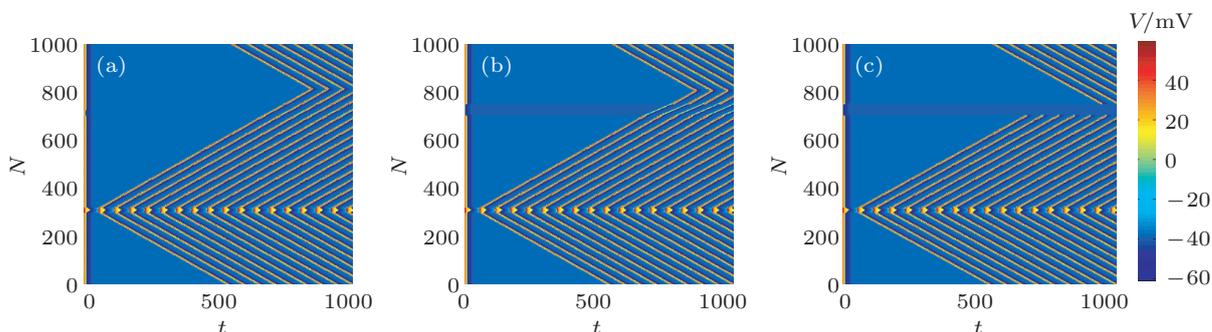


图 14 在神经元环链网络中,采用外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$,耦合强度 $D = 2$,模拟时间为 1000 时间单位,当钾离子电导和钙离子电导沿不同方向改变时神经网络中的电位演化 (a) 取位置处于 300 到 350 的神经元的钙离子电导值为 $6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$,取位置处于 700 到 720 的神经元的钾离子电导值为 $12 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (b) 取位置处于 300 到 320 的神经元钙离子电导值为 $6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$,取位置处于 700 到 750 的神经元的钾离子电导值为 $24 \mu\text{S}/\text{cm}^2$; (c) 取位置处于 300 到 320 的神经元钙离子电导值为 $6 \mu\text{S}/\text{cm}^2$,取位置处于 700 到 750 的神经元的钾离子电导值为 $40 \mu\text{S}/\text{cm}^2$;其余位置处钙离子电导均为 $4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$,钾离子电导均为 $8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$

由图 14 可知, 局部增加钾离子电导值是无法激发周围的神经元使其放电, 而局部增加钙离子电导值可以激发周围的神经元; 并且由图 14(a) 可以看出, 当钾离子电导值较为接近 $8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$ 时, 位于 700 到 720 的神经元无法减慢神经元从中心向边界依次被唤醒的速度; 只有当钾离子电导值大到一定程度时, 如图 14(b) 所示, 位于 700 到 750 的神经元才能够减慢神经元从中心向边界依次被唤醒的速度; 当钾离子电导值继续增大时, 如图 14(c) 所示, 位于 700 到 750 的神经元才可以阻断神经元的行波扩散. 实际上, 此时局部增加钾离子电导相当于在网络中局部 (异质区域) 降低兴奋性来抑制行波传播, 而局部增加钙离子电导时在高兴奋性下诱发的行波由于衍射而继续在网络中传播. 最后本文研究了局部减小钙离子电导且同时局部增加钾离子电导的情形, 数值计算结果如图 15 所示, 其中, 取位置处于 300 到 350 的神经元钙离子电导值为 $1.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 取位置处于 700 到 720 的神经元的钾离子电导值为 $24 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 其余位置处钙离子电导为 $4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 钾离子电导为 $8 \mu\text{S}/\text{cm}^2$. 从图 15 可以看出, 降低局部钙离子电导且同时增加局部钾离子电导是无法激发附近的神经元, 也就不能在环链神经网络中诱发出稳定的行波, 以至于整个网络都处于稳定的均匀态.

综上所述, 我们分别讨论了局部改变钙离子电导或钾离子电导时在环链神经网络诱发行波问

题, 进一步研究了同时改变局部区域的钙离子电导和钾离子电导时在环链神经网络中诱发行波及其行波被阻挡问题. 由于细胞内钾离子和钙离子的自然流向不同, 所以局部改变电导产生的膜电位涨落方向是不同的. 在实际的神经组织内, 介质的各向异性和非均匀性可能导致神经系统中神经元离子通道分布非均匀. 在网络模拟中自然可以认为网络内局部区域的离子电导不同于其他区域的离子电导. 实验上离子通道阻塞剂和通道活化剂可以改变离子通道的通透程度, 另一方面利用外部电刺激或者金属探针也可以局部改变神经组织的电导等. 因此, 讨论局部离子通道的电导改变是有实际意义的.

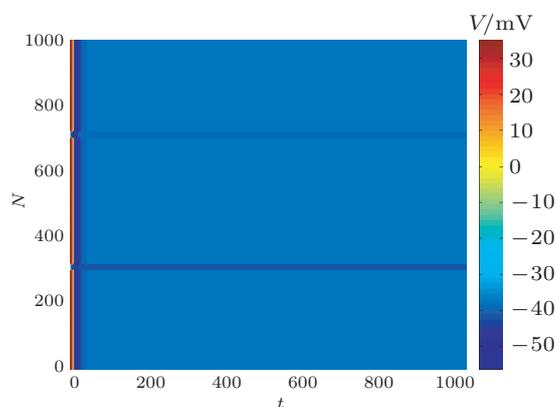


图 15 在环链神经网络中, 采用外界刺激电流 $I = 35 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 耦合强度 $D = 2$, 模拟时间为 1000 时间单位, 当局部减小钙离子电导且同时局部增加钾离子电导时神经网络的电位演化

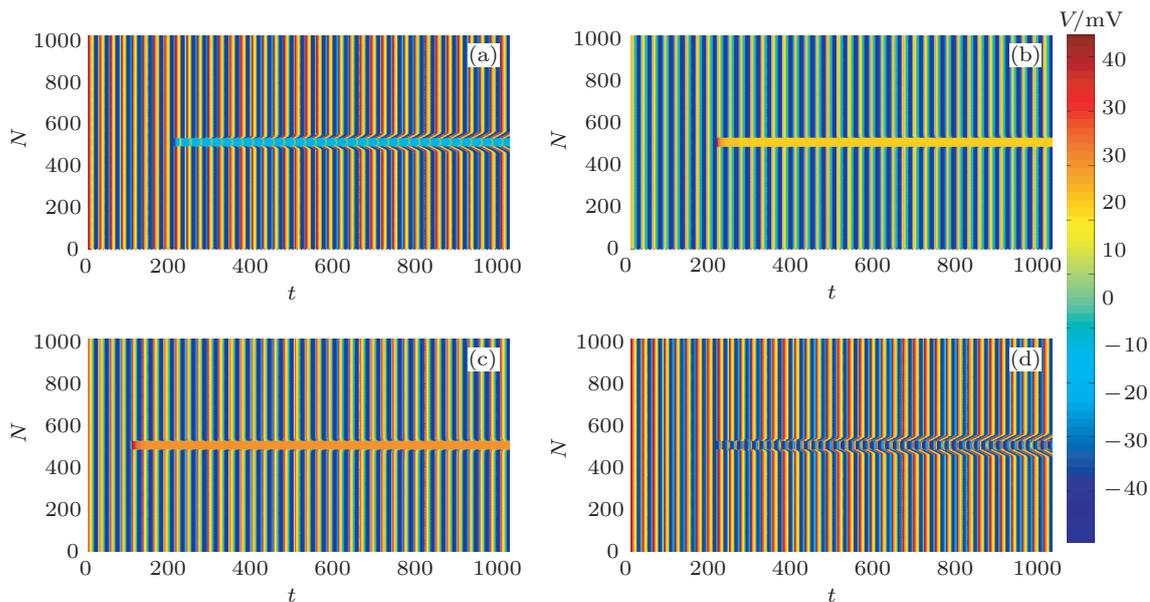


图 16 在神经元环链网络中, 采用外界刺激电流 $I = 100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, 模拟时间为 1000 时间单位, 耦合强度 $D = 1$, 改变离子电导值时神经网络的电位演化 (a) 取位置处于 480 到 520 的神经元的钙离子电导值为 $1.2 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 钾离子电导值不变; (b) 取位置处于 480 到 520 的神经元的钙离子电导值为 $12 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 钾离子电导值不变; (c) 取位置处于 480 到 520 的神经元的钾离子电导值为 $2.4 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 钙离子电导值不变; (d) 取位置处于 480 到 520 的神经元的钾离子电导值为 $24 \mu\text{S}/\text{cm}^2$, 钙离子电导值不变

上述内容讨论的是神经元初始处于静息态, 通过改变离子电导值使其能够激发周围的神经元, 并进行 I 型放电. 下面研究 II 型放电下, 改变离子电导值对放电行为的影响, 结果如图 16 所示, 其中是从 200 时间单位开始改变离子电导值.

由图 16 可知, 在相同的电导差异下, 即使在 I 型放电条件下能诱发行波却不能在 II 型放电条件下产生显著相变. 虽然局部区域的电导差异和离子通道的非均匀分布会阻挡行波传递, 但局部区域的电导差异并不能诱发行波来彻底抑制网络同步行为. 即局部区域的电导差异或离子通道分布的差异性在 I 型兴奋下对神经元群体电活动行为的影响显著, 且具有唤醒神经元功能, 而在 II 型兴奋下对神经元群体放电行为的影响不明显.

4 结论

以 ML 神经元构造环链网络, 通过改变局部离子通道的电导和耦合强度模拟离子通道的非均匀分布对环链神经网络局部刺激诱发的神经元群体放电行为的影响. 在 ML 神经元模型组成的环链神经网络中, 利用改变离子电导值大小的方法模拟外界刺激对处于静息态网络中神经元的放电行为的唤醒作用. 研究结果表明:

1) 对神经网络中相应位置离子电导值大小适当的改变, 比如仅仅增大钙离子电导到一定程度或减小钾离子电导到一定程度, 会使该位置神经元处于高度兴奋态, 这种兴奋会引起网络中神经元之

间产生电位差, 从而导致行波在神经网络内进行传递, 最终对网络中部分处于稳定态的神经元实现唤醒;

2) 诱发行波的传播依赖于神经元之间的耦合强度, 耦合强度越大行波传播速度越快, 这与以前的相关报道一致;

3) 改变钙离子电导和钾离子电导对神经网络激发的作用相反, 其原因在于实际细胞内钙流和钾流的方向相反, 对应的细胞极化方向也相反, 导致它们对膜片电位的调制结果不同; 增加局部区域的钙离子电导和降低局部区域的钾离子电导都可以在网络中激发更多的神经元而诱发行波, 即网络局部区域的钙离子电导的增量和钾离子电导的减量都对诱发行波有积极作用, 并且偏量越大诱发行波效果越明显; 同时考虑钙离子电导差异和钾离子电导差异时, 能否诱发行波主要取决于钙离子电导增量和钾离子电导的减量;

4) 考虑同时增加局部区域的钙离子电导和钾离子电导, 钾离子电导增加区域一定程度上降低和抑制了神经元的激发和兴奋; 同时减少钙离子电导和钾离子电导, 在钙离子电导降低区域也在一定程度上抑制了持续振荡的产生和行波的传播; 钙离子电导降低和钾离子电导增加所对应的异质区域都对诱发的行波有一定的阻挡作用, 但由于衍射作用, 诱发的行波仍然可以在神经网络内稳定传播. 此研究结果可以为中医学中针灸的理论研究提供部分有益信息.

- [1] Song Y L 2010 *Acta Phys. Sin.* **59** 2334 (in Chinese) [宋艳丽 2010 物理学报 **59** 2334]
- [2] Touboul J, Brette R 2009 *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* **8** 1462
- [3] Kashima K, Kawamura Y, Imura J 2011 *Automatica* **47** 1249
- [4] Coombes S, Thul R, Wedgwood K C A 2012 *Physica D* **241** 2042
- [5] Chen J, Li C G 2011 *Acta Phys. Sin.* **60** 020502 (in Chinese) [陈军, 李春光 2011 物理学报 **60** 020502]
- [6] Rech P C 2012 *Chin. Phys. Lett.* **29** 60506
- [7] Lin K K, Shea-Brown E, Young L S 2009 *J. Comput. Neurosci.* **27** 135
- [8] Liu Y, Xie Y 2010 *Acta Phys. Sin.* **59** 2147 (in Chinese) [刘勇, 谢勇 2010 物理学报 **59** 2147]
- [9] Ma Q Y, Haider M R, Shrestha V L, Massoud Y 2012 *Analog. Integr. Circ. Sig. Proc.* **73** 329
- [10] Hindmarsh J L, Rose R M A 1984 *Proc. R. Soc. London B* **221** 87
- [11] Duan L X, Lu Q S 2005 *Chin. Phys. Lett.* **22** 1325
- [12] Wang P, Zhang J Q, Ren H L 2010 *Chin. J. Chem. Phys.* **23** 23
- [13] Ma J, Huang L, Xie Z B, Wang C N 2012 *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Sim.* **17** 2659
- [14] Izhikevich 2004 *IEEE Trans. Neural Networ.* **15** 1063
- [15] Sanger T D 1989 *Neural Networks* **2** 459
- [16] Kawato M, Furukawa K, Suzuki R 1987 *Biol. Cybern.* **57** 169
- [17] Richard M D, Lippmann R P 1991 *Neural Comput.* **3** 484
- [18] Yu H T, Wang J, Liu C, Che Y Q, Deng B, Wei X L 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 068702 (in Chinese) [于海涛, 王江, 刘晨, 车艳秋, 邓斌, 魏熙乐 2012 物理学报 **61** 068702]
- [19] Li H, Zhang Y X, Polaskova P, Havel J 2002 *Acta Chem. Sin.* **60** 1264 (in Chinese) [李华, 张雅雄, Polaskova P, Havel J 2002 化学学报 **60** 1264]
- [20] Zhang P J, Du L, Li Y L 2011 *J. Syst. Sim.* **23** 2552 (in Chinese) [张平健, 杜雷, 李运龙 2011 系统仿真学报 **23** 2552]
- [21] Shao Y F 2012 *Neurocomputing* **93** 1
- [22] Vreeswijk C, Sompolinsky H 1996 *Science* **274** 1724
- [23] Marichal R L, González E J, Marichal G N 2012 *Neural Networks* **36** 51
- [24] Wang Q Y, Perc M, Duan Z S 2010 *Int. J. Mod. Phys. B* **24** 1201
- [25] Li Y Y, Jia B, Gu H G 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 070504 (in Chinese) [李玉叶, 贾冰, 古华光 2012 物理学报 **61** 070504]
- [26] Hu B L, Ma J, Li F, Pu Z S 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 058701 (in

- Chinese) [胡柏林, 马军, 李凡, 蒲忠胜 2013 物理学报 **62** 058701]
- [27] Zhao L, Yang J P, Zheng Y H 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 028701 (in Chinese) [赵龙, 杨继平, 郑艳红 2013 物理学报 **62** 028701]
- [28] Liang X B, Liu X S, Liu A Z, Wang B L 2009 *Acta Phys. Sin.* **58** 5065 (in Chinese) [梁晓冰, 刘希顺, 刘安芝, 王博亮 2009 物理学报 **58** 5065]
- [29] Wang H T, Wang L F, Yu L C, Chen Y 2011 *Phys. Rev. E* **83** 021915
- [30] Lim S 2010 *J. Comput. Neurosci.* **28** 1
- [31] Gong Y B, Lin X, Hao Y H, Ma X G 2011 *Fluct. Noise Lett.* **10** 1
- [32] Grau-Moya J, Pons A J, Garcia-Ojalvo J 2012 *Int. J. Bifur. Chaos* **22** 1250175
- [33] Gröschel M, Götze R, Ernst A, Basta D 2010 *J. Neurotraum.* **27** 1499
- [34] Medvedev G S, Zhuravytska S 2012 *J. Nonlinear Sci.* **22** 689
- [35] Morris C, Lecar H 1981 *Biophys. J.* **35** 193
- [36] Gu H G, Jia B, Li Y Y, Chen G R 2013 *Physica A* **392** 1361
- [37] Ma J, Xie Z B, Chen J X 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 038701 (in Chinese) [马军, 谢振博, 陈江星 2012 物理学报 **61** 038701]
- [38] Wu X Y, Ma J 2013 *Plos One* **18** 55403
- [39] Wu X Y, Ma J, Li F, Jia Y 2013 *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Sim.* **18** 3350
- [40] Xue M, Wang J, Deng B, Wei X L, Chen Y Y 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 098701 (in Chinese) [薛明, 王江, 邓斌, 魏熙乐, 陈颖源 2013 物理学报 **62** 098701]

Effect of inhomogeneous distribution of ion channels on collective electric activities of neurons in a ring network*

Wu Xin-Yi Ma Jun[†] Xie Zhen-Bo

(Department of Physics, Lanzhou University of Technology, Lanzhou 730050, China)

(Received 15 July 2013; revised manuscript received 12 September 2013)

Abstract

In this paper, we investigate the evolution and transition of collective electric activities of neurons in a ring network, induced by inhomogeneous distribution of ion channels. The local kinetics is measured by Morris-Lecar under voltage coupling type. In the numerical studies, the effect of inhomogeneous distribution of ion channels is simulated by changing the conductance in ion channels embedded in the membrane, and the potential mechanism is discussed. The effect of diversity of conductance between calcium and potassium ions on the activating of the adjacent neurons, and the dependence of developed travelling wave on the coupling intensity, are investigated in detail. The activating and waking up the nonexcitable or quiescent neurons with type I and type II excitability, are investigated, respectively. The numerical results confirm that the adjacent neurons are activated and the stable travelling wave is developed in the ring network of neurons when the conductance of calcium ions is increased beyond a certain threshold or the conductance of potassium ions is reduced below another threshold; while the propagation of the travelling wave could be slowed down or suppressed when the conductance of calcium ions is reduced or the conductance of potassium ion is increased. The development or emergence of travelling wave and propagation are greatly dependent on the increase of conductance of calcium ions and the decrease of potassium conductance.

Keywords: Morris-Lecar neuron, inhomogeneous distribution of ion channels, ring network

PACS: 05.45.-a, 87.19.lq, 87.19.lp, 87.19.lj

DOI: 10.7498/aps.62.240507

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 11265008).

[†] Corresponding author. E-mail: hyperchaos@163.com